Aus der medizinischen Klinik in Tübingen.
(Direktor: Prof. von ROMBERG).

ÜBER SCHWERE ANÄMIEN MIT ATYPISCHEM UND WENIG TYPISCHEM BEFUND.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

PROF. DR. ERNST VON ROMBERG
O. Ö. PROFESSOR DER MEDIZIN, DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK ZU TÜBINGEN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT VON

HEDWIG LAISSLE,
APPROBIERTER ÄRZTIN AUS REUTLINGEN.

LEIPZIG.
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1910.

Aus der medizinischen Klinik in Tübingen.
(Direktor: Prof. von ROMBERG).

ÜBER SCHWERE ANÄMIEN MIT ATYPISCHEM UND WENIG TYPISCHEM BEFUND.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

PROF. DR. ERNST VON ROMBERG
O. Ö. PROFESSOR DER MEDIZIN, DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK ZU TÜBINGEN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT VON

HEDWIG LAISSLE,
APPROBIERTER ÄRZTIN AUS REUTLINGEN.

ACAD. LUGDUNENSIS BIBL.

LEIPZIG.
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Referent: Prof. Dr. von Romberg.

(Erscheint im Deutschen Archiv für klinische Medizin.)

Meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552713_0060

Die schweren Anämien werden heute fast ausschließlich nach dem Blutbilde eingeteilt. Sicher gibt es uns in der Mehrzahl der Fälle befriedigenden Aufschluß über die Art der vorliegenden Störung. Das Auftreten embryonaler Formen im kreisenden Blute weist auf eine entsprechend veränderte Funktion der blutbildenden Organe hin. Das Fehlen von Megaloblasten, das Zurücktreten der aus dem Mark stammenden weißen Körperchen, das Überwiegen lymphocytärer Elemente zeigt das Ausbleiben solcher Kompensationsversuche der blutbildenden Teile. Einige Beobachtungen der Tübinger Klinik haben uns gelehrt, daß diese beiden typischen Bilder, die Biermer-Ehrlich'sche Anämie mit dem Rückschlag der blutbildenden Organe in die embryonale Tätigkeit und die aplastische Anämie mit der Atrophie des Knochenmarkes, die tatsächlich vorkommenden Möglichkeiten nicht erschöpfen. Nicht in allen Fällen gestattet das Blutbild eine hinreichend sichere Aussage über den Zustand der blutbildenden Organe. Auch hier ist das anatomische Zustandsbild nicht immer der Ausdruck der funktionellen Leistung.

Technische Anmerkungen.

Über die Blutfärbung an Organschnitten verweise ich auf die Lehrbücher der Hämatologie. Die Färbung von lange Zeit konserviertem Material ist viel schwieriger als die der frischen Schnitte und verlangt meistens ein Abweichen von den üblichen Angaben (Zieler, Giemsa, Schridde) besonders für die Färbedauer und die Dauer des Differenzierens.

(Das Material wurde mir in liebenswürdigster Weise von Herrn Prof. v. Baumgarten zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm hier meinen verbindlichsten Dank ausspreche.)

Härtung in Müller-Formol und Nachhärten in Alkohol in aufsteigender Konzentration erwies sich als sehr brauchbar, so daß trotz teilweise wochenlangen Konservierens die Zellstruktur erhalten blieb. Bei diesen Schnitten gelang eine gute Triacidfärbung jedoch nicht. Jenner- und May-Grünwald-Färbungen boten dagegen gute Bilder. Am besten sprachen auf alle Färbungen, auch Triacid, die Gefrierschnitte aus frisch entnommenem Material an und zwar nach der Zieler'schen Methode. Die Resultate bei Aceton- und absoluter Alkoholdifferenzierung waren dieselben. Für die Schnitte aus altem Material verwandte ich die von Butterfield angegebene Modifikation der Zieler'schen Methode (Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 92, 1908). Paraffin- und Gefrierschnitte wurden auf dem Objektträger gefärbt, letztere, nachdem sie mit Fließpapier gut angepreßt waren. Beim Differenzieren ließ sich so das zu rasche Entfärben am besten vermeiden. Färbung mit May-Grünwald'schem neutralem Eosin-Methylenblaugemisch Grübler.

Fall I.

A., Frau von 42 Jahren. Aufnahme in die Klinik am 29. März 1909. Exitus: 4. April 1909.

Anamnese: Erst seit 10 Wochen fühlt sich die Frau krank. Anfangs bestand Atemnot nach leichter Arbeit, Schwindel. Später hatte die Patientin häufig Nasenbluten, in den letzten 4 Wochen trat tägliches mehrmaliges Erbrechen auf, einmal mit Blut. Im Stuhl sei nie Blut gewesen.

Status praesens (Auszug). Haut und sichtbare Schleimhäute äußerst blaß. Arthritis chron. der Hand- und Fingergelenke. Systolisches Geräusch über allen Ostien. Milz palpabel, nicht besonders vergrößert. Leber reicht bis 3 Querfinger Breite unter den Rippenbogen. Augenhintergrund: Beiderseits Optikusatrophie und Hämorrhagien in die Retina. Fieber mittleren Grades vorhanden. Die Wassermann'sche Serumreaktion fällt positiv aus, daher antiluetische Maßnahmen.

Verlauf: Es kommt hin und wieder zu schwachem Nasenbluten. Die Temperatur steigt, Patientin wird benommen. Exitus in der Klinik nach 7 tägigem Aufenthalt. Im Stuhl war nie Blut und keine Parasiten gefunden worden.

Der Verlauf, den in diesem Fall die Anämie genommen hat, ist nicht ganz typisch. Nachweisbare subjektive Erscheinungen traten erst 10 Wochen vor der Aufnahme auf, und damals war die Patientin noch längere Zeit imstande gewesen, ihrer Arbeit nachzugehen. Erst 4 Wochen vor dem Exitus macht die Krankheit schwere Erscheinungen, und führt ziemlich akut zum letalen Ausgang. Atiologisch war der Fall unklar, immerhin aber ließ der positive Ausfall der Serumreaktion an Lues denken. Interessant und ebenfalls nicht ganz typisch war das Blutbild. Die Untersuchung ergab:

29. März.

Hämoglobin	10 %	Neutrophile	70 %		Megaloblasten 0
Erythrocyten	1 500 000	kl. Lymphocyten	20 %	28 %	Normoblasten 0
Leukocyten	7000	gr. Lymphocyten	8 %		Myeloblasten 0
Färbeindex	0,33	gr. Mononucleäre	1 %		Myelocyten 0
		Basophile	1 %		
		Eosinophile	0		

Keine polychromen Erythrocyten, keine Makrocyten. Geringe Poikilocytose.

4. April.

Neutrophile	57 %		Myeloblasten 0
kl. Lymphocyten	31 %	42 %	Myelocyten 0
gr. Lymphocyten	11 %		Makrocyten 0
Eosinophile	0,5 %		Hochgradige Poikilocytose.
Basophile	0,5 %		

Mäßig zahlreiche Normoblasten, einige Megaloblasten, darunter einzelne polychrome.

Die Prozentzahl der Neutrophilen ist bei der ersten Zählung viel höher, als sie sonst bei Biermer-Ehrlich'scher Anämie gefunden wird. Dementsprechend ist der Lymphocytenwert niedrig. Bei der zweiten Zählung stellten sich Werte heraus, die für gewöhnlich gefunden werden. Nägeli sagt in seinem Lehrbuch, daß die Form der Erythrocyten bei Biermer-Ehrlich'scher Anämie merkwürdig gut erhalten, und ihr Hämoglobinreichtum am gefärbten Präparat zu sehen sei. Bei der ersten Untersuchung sahen wir äußerst blasse, hämoglobinarme Erythrocyten, die zwar ihre normale Form größtenteils hatten, aber auch eher kleiner waren. Das Bild war das, wie man es bei einfachen Anämien sieht, oder bei Chlorose. Normoblasten und Megaloblasten fehlten das erste Mal vollständig, das zweite Mal fanden sich wenige Zellen. Doch sind diese geringen Abweichungen, besonders bei nur zweimaliger Untersuchung nicht so hoch anzuschlagen. Was allein vollkommen im Stich gelassen hat, ist in diesem Fall der Färbeindex, der für perniziöse Anämie ganz enorm niedrig ist. Er beträgt 0,33, ist also bedeutend kleiner als 1. Zu erwarten war dieses Verhalten beinahe schon nach dem äußerst hämoglobinarmen Aussehen der Erythrocyten, Makrocyten fehlten ja vollständig. Nach Nägeli ist der hohe Färbeindex das wichtigste Argument für typische Biermer-Ehrlich'sche Anämie, da er das Vorhandensein von „funktionellen Riesen" verbürgt, d. h. von der Mehrleistung des Knochenmarkes Zeugnis ablegt. Wir müssen hier den Schluß ziehen, daß die Schädigung so groß war, oder so akut einwirkte, daß diese funktionell höherwertigen Zellen nicht gebildet werden konnten

und daß die wenigen vorhandenen Normo- und Megaloblasten funktionell minderwertig ausfielen.

Ist diese Anämie mit ihrem subakuten Verlauf trotz des so niedrigen Färbeindex und der anderen mehr oder weniger wichtigen Abweichungen eine Biermer-Ehrlich'sche Anämie in dem strengen Sinn und mit der scharfen Umgrenzung der Ehrlich-schen Schule?

Anatomische Untersuchung (Auszug aus dem Sektionsprotokoll).

Keine deutlichen Zeichen von Lues im Körper. Im Herzmuskel einzelne Blutungen und fleckige Degeneration. Milz mit dem Zwerchfell bindegewebig verwachsen. Die Kapsel ist verdickt, und zeigt an einzelnen Stellen bindegewebige Knötchen. Größe: 16 : 9 : 5. Im unteren Teil des Rektum einige flache, zirkumskripte Erhebungen der Schleimhaut aufsitzend, von Fünfmarkstückgröße. Knochenmark des Femur in der ganzen Diaphyse tief rot.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis. Endocarditis verrucosa valv. mitral. Myodegeneratio cordis lipomatosa. Perihepatitis chron. Polypositas recti. Perisplenitis nodosa. Hypostase und Atelektase in beiden Unterlappen, mehr rechts. Chronische Arthritis der Fingergelenke. Puerperales Osteophyt.

Eine direkte sichere Ursache für die außerordentlich schwere Anämie ergab sich aus diesem anatomischen Befund nicht. Für perniziöse Anämie spricht die Umwandlung des Fettmarkes in der ganzen Femurdiaphyse.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes:

Färbung auf Blutelemente nach May-Grünwald, van Gieson, sowie Sudanfärbung:

Milz: Reichlicher Hämosideringehalt, Die Follikel bestehen aus nur noch kleinen Anhäufungen von Lymphocyten. Myeloide Umwandlung großartigsten Stils, die dem unten zu beschreibenden Knochenmarksbild vollständig gleicht. Es finden sich zahlreiche Normoblasten, viele Megaloblasten. Die Hauptmasse der Zellen aber sind Myelocyten, etwa gleich viele neutrophile und eosinophile; auch basophil granulierte einkernige Elemente sieht man nicht selten. Alle zusammen bilden hier das Milzgewebe. In einem Gesichtsfeld liegen zwischen 30 und 40 Myelocyten. Die Zellkerne sind wohl geformt, kompakt, die Granula erscheinen sehr distinkt.

Leber: Starke Hämosiderinablagerung. Sudanfärbung ergibt ausgedehnte zentrale fettige Degeneration der Acini. Auch hier, wie in der Milz eine myeloide Umwandlung weitgehendster Art, doch weniger diffus und mehr strecken- und herdweise. Diese Herde sind ganz regellos angeordnet. In der Hauptsache bestehen sie aus einkernigen Granulocyten. Wieder finden sich neutrophile und eosinophile Myelocyten zu etwa gleichen Teilen; einkernige Basophile sind sehr zahlreich vorhanden. Weniger häufig als Myelocyten sieht man Normo- und Megaloblasten, deren Zahl jedoch noch immerhin erheblich ist.

Knochenmark (May-Grünwald): Es besteht aus dichtgedrängten, teilweise äußerst großen Zellen: Myeloblasten, Megaloblasten, Myelocyten, Normoblasten. Viele Granulocyten haben einen großen, bläschenförmigen Kern.

Diesen Organbefunden entsprechen vollkommen die Abstrichpräparate: In allen finden sich zahlreiche Normo- und Megaloblasten und massenhafte Myelocyten; sie sind deshalb kaum voneinander zu unterscheiden.

Das Resultat dieser Organuntersuchungen ist, was den Grad der myeloiden Umwandlung anbelangt, einigermaßen überraschend, besonders wenn man sich das anatomische Bild der sozusagen vollgepfropften Blutzellendepots in allen hämatopoetischen Organen vergegenwärtigt und daneben sich an die demgegenüber verhältnismäßige Armut des klinischen Blutbildes erinnert. Dort war nicht ein einziger von all den Myelocyten zu finden gewesen, einmal einige vereinzelte Normoblasten und ein seltener Megaloblast. Was bedeutet dies bei der hohen Produktionsfähigkeit aller blutbildenden Organe! Von den zahlreichen Eosinophilen und Basophilen gelangte nichts in den Kreislauf.

Der Organbefund entspricht dem bei Biermer-Ehrlich-scher Anämie beschriebenen. Vom anatomischen Standpunkt aus kann also der Fall in das System eingereiht werden. Die Ausschwemmung der Jugendformen ist aber eine sehr mäßige, zum Teil ist sie überhaupt nicht vorhanden. Vielmehr finden wir im Blutbild eher kleine, blasse, hämoglobinarme Erythrocyten, nichts von Makrocyten und nur seltene Megaloblasten, sogenannte funktionelle Riesen. Ganz gut verständlich muß infolgedessen auch der niedrige Färbeindex von 0,33 uns erscheinen, trotzdem der Fall anatomisch eine echte Biermer-Ehrlich'sche Anämie ist.

Zusammenfassung (siehe Übersichtstabelle auf Seite 32).

Es handelt sich hier um einen Fall von perniziöser Anämie, ausgezeichnet durch seinen akuten Verlauf. Das Blutbild ist typisch, was die morphologischen Verhältnisse anbelangt (II. Zählung zeigt mäßig viel Normoblasten und einige Megaloblasten), es fehlt jedoch der hohe Färbeindex. In anderer Hinsicht ist der Fall bemerkenswert durch die enorme Organreaktion, für die das Blutbild nur ein wenig getreuer Spiegel war. Die Reproduktion der Vorstufen aller Blutzellen war in ausgedehntestem Maße da, aber der Nachschub ins Blut war ein sehr schwacher, teils unterblieb er ganz. Offenbar lagen die Kräfte zu sehr darnieder, so daß von der erhalten gebliebenen Reaktionsfähigkeit kein Gebrauch mehr gemacht werden konnte.

Der zweite in der Klinik lange Zeit beobachtete Fall läßt sich am besten hier anreihen, da er, was den Verlauf anbelangt, eine typische, echte Biermer-Ehrlich'sche Anämie vorstellt. Das Blutbild ist ganz ähnlich wie bei dem vorhergehenden Fall, der anatomische Befund typisch, aber der Grad der Leistungsfähigkeit der Organe erscheint hier geringer.

Fall II.

H., Frau von 65 Jahren. Aufnahme in die Klinik am 30. März 1908. Entlassen am 3. Juli 1908. Nach 6 wöchigem Aufenthalt zu Hause erfolgt die zweite Aufnahme in die Klinik am 15. August. Zweite Entlassung am 24. Oktober 1908. Exitus am 13. November 1908 außerhalb der Klinik im Spital, nach kurzer Besserung (die Frau hatte also innerhalb acht Monaten zwei Remissionen).

Anamnese (Auszug): Die Patientin fühlte sich im Herbst 1907 sehr matt, litt an Schwindel. Es trat jedoch vollständige Erholung ein (I. Remission vor Aufnahme in die Klinik). Seit Januar war sie wieder krank, litt an Schwindel und häufigem Erbrechen.

Status praesens: Man findet die Zeichen schwerer Anämie an der Haut, den sichtbaren Schleimhäuten und über dem Herzen. Geringe Ödeme an beiden Beinen. Knochen nicht druckempfindlich. Leber reicht 2 Querfinger unter den Rippenbogen. Milz nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert. Per rectum et vaginam nihil. Temperatur um 37°. In der linken Retina eine stecknadelkopfgroße Blutung.

Verlauf: Patientin ist sehr apathisch, hat anfangs häufiges Erbrechen. Temperatur zeigt von Zeit zu Zeit kleine Spitzen bis 38°. Sehr langsam gehen die Erscheinungen zurück (Injektion von Natr. cacodylic.). Dann kommt es zu einem kleinen Rückfall und neuer, allmählicher Besserung. Die Hämorrhagien in der Netzhaut nehmen trotzdem zu. Einmal kommt es noch zu heftigen Durchfällen, die auf Opium und Tannyl stehen, dann langsame über Wochen sich hinziehende Besserung.

Der Beginn der Erkrankung, der Status und der Verlauf mit dreimaliger Remission bieten ein sehr charakteristisches Bild einer typischen Biermer'schen perniziösen Anämie. Die Blutbefunde sind folgende:

30. März.

Hämoglobin	13 %	Neutrophile	55 %	
Erythrocyten	990 000	kl. Lymphocyten	27 %	39 %
Leukocyten	3200	gr. Lymphocyten	12 %	
Färbeindex	0,65	Eosinophile	2 %	
		Übergangsformen	4 %	

Megaloblasten 0. Normoblasten in mehreren Ausstrichen 2. Wenige Makrocyten, Myelocyten 0. Geringe Poikilocytose.

10. April.

Hämoglobin	18 %	Keine Normo- und Megaloblasten, keine Makrocyten, keine polychromen und basophil punktierten Erythrocyten, keine Myelocyten. Geringe Poikilocytose.
Erythrocyten	1 420 000	
Leukocyten	2800	
Färbeindex	0,64	

13. April.

Neutrophile	48 %
Lymphocyten	44 %
Eosinophile	3 %
Übergangsformen	5 %

Keine Normo- und Megaloblasten. Einzelne gekörnte Erythrocyten, keine Myelocyten, keine Makrocyten. Ausgesprochene Poikilocytose.

18. April.

Hämoglobin	16 %	Neutrophile	54 %	
Erythrocyten	1 240 000	gr. Lymphocyten	13 %	41 %
Leukocyten	3800	kl. Lymphocyten	28 %	
Färbeindex	0,64	Eosinophile	2 %	
		Übergangsformen	3 %	

In mehreren Ausstrichen 1 Normoblast, 1 polychromer Megaloblast, 4 gekörnte Polychrome.

28. April.

Hämoglobin	15 %	Neutrophile	44 %	
Erythrocyten	800 000	gr. Lymphocyten	19 %	51 %
Leukocyten	2700	kl. Lymphocyten	32 %	
Färbeindex	0,9	Eosinophile	3 %	
		Übergangsformen	2 %	

1 Normoblast, vereinzelte gekörnte Erythrocyten. Ausgesprochene Poikilocytose.

5. Mai.

Hämoglobin	15 %	Neutrophile	40 %	
Erythrocyten	920 000	gr. Lymphocyten	14 %	56 %
Leukocyten	2200	kl. Lymphocyten	42 %	
Färbeindex	0,8	Eosinophile	3 %	
		Übergangsformen	1 %	

Spärliche Normo- und Megaloblasten in mehreren Ausstrichen. 0 Makrocyten. Ausgesprochene Poikilocytose.

13. Mai.

Hämoglobin	18 %	Neutrophile	48 %	Myelocyten	3 %
Erythrocyten	990 000	gr. Lymphoc.	19 %	45 % Übergangsformen	2 %
Leukocyten	4000	kl. Lymphoc.	26 %		
Färbeindex	0,9	Eosinophile	2 %		

7 Normoblasten in einem Objektträgerausstrich, mäßige Poikilocytose.

21. Mai.

Hämoglobin	16 %	Neutrophile	64 %	
Erythrocyten	1 250 000	gr. Lymphoc.	5 %	30 %
Leukocyten	5000	kl. Lymphoc.	25 %	
Färbeindex	0,6	Eosinophile	3 %	
		Übergangsf.	3 %	

Wenige Myelocyten und Normoblasten, 3 Megaloblasten in einem Objektträgerausstrich. Klinisch: Rückschlag.

3. Juni.

Hämoglobin	30 %	Neutrophile	63 %	Normoblasten 0
Erythrocyten	1 040 000	gr. Lymphocyten	9 %	10 % Megaloblasten 0
Leukocyten	5600	kl. Lymphocyten	1 %	Makrocyten 0
Färbeindex	1,4	Übergangsformen	10 %	Klinisch: Besserung.
		Eosinophile	17 %	

9. Juni.

Hämoglobin	25 %	Neutrophile	77 %	Übergangsformen	6 %
Leukocyten	2700	Eosinophile	6 %		
einzelne Normo-		gr. Lymphocyten	7 %	} 11 %	
und Megaloblasten		kl. Lymphocyten	4 %		

Einige weitere Zählungen übergehe ich hier, sie bieten nichts Neues.

3. Juli.

Hämoglobin	30 %	Neutrophile	75 %	kl. Lymphoc.	3 %	} 14 %
Erythrocyten	1 450 000	Eosinophile	10 %	gr. Lymphoc.	11 %	
Leukocyten	3400	Übergangsf.	1 %	Färbeindex	1,03	

Am meisten fällt der niedrige Färbeindex auf; darin gleicht dieser zweite Fall dem vorhergehenden. Die Werte sind hintereinander folgende:

Färbeindex	Blutbefunde	Klinisches Verhalten
0,65 0,64 0,64	Keine Normoblasten, Megaloblasten, Makrocyten. Keine Eosinophilen. Hohe Lymphocytenwerte.	Langsame Besserung.
0,9 0,8 0,9	Spärliche Normoblasten, selten ein Megaloblast. Keine Makrocyten. Hohe Lymphocyten-%-Zahlen, wenig Eosinophile.	Langsame Besserung.
0,6	Wenige Normoblasten u. Myelocyten. 3 Megaloblasten, wenig Eosinophile. Hohe Lymphocyten-%-Zahlen.	Rückschlag.
1,4 1,03	Keine oder wenige Normo- u. Megaloblasten. Eosinophilie. Lymphocytensturz.	Fortschreitende und andauernde Besserung.

Der Verlauf des Färbeindex im Vergleich mit der Morphologie des Blutbildes läßt kaum irgendwelche Zusammenhänge erkennen. Im ganzen wurden nur seltene Normo- und Megaloblasten gefunden, Makrocyten waren immer spärlich vorhanden gewesen. Einzig auffallend ist die mit der Erhöhung des Färbeindex beginnende Eosinophilie, das Steigen der neutrophilen Werte auf die normale Zahl und der Lymphocytensturz. Viel leichter läßt sich ein ganz deutlicher Zusammenhang des klinischen Bildes mit dem Verlauf des Färbeindex erkennen. Nach den gegen vorher etwas höheren Werten von 0,9 bis 0,8 tritt klinisch ein Rückfall auf, der zeitlich fast zusammenfällt mit dem Zurückgehen des Index, auf 0,6. Werte von eins und etwas mehr kommen erst nach wochenlanger Beobachtung vor und fallen in die Zeit der rasch fortschreitenden Erholung kurz vor der Entlassung.

Wieder scheint hier der Körper im Stadium der größten Erschöpfung die Bildung oder Ausschwemmung von höherwertigen Zellen, funktionell leistungsfähigeren Megaloblasten und Makro-

cyten nicht fertig zu bringen. Die Fähigkeit des Knochenmarkes solche „funktionellen Riesen“ zu bilden, scheint also auch hier abhängig zu sein von dem Zustand des Organismus im ganzen, d. h. von dem Grad der Erschöpfung.

Damit müssen wir Einflüsse anerkennen, welche das typische Blutbild wesentlich zu ändern imstande sind.

Nach einer Besserung, die 6 Wochen anhielt, kommt die Frau am 15. August 1908 zum zweiten Male zur Aufnahme. Ihre Klagen sind dieselben wie früher und beziehen sich in erster Linie auf das häufig auftretende Erbrechen. Der Befund ist derselbe wie bei der ersten Aufnahme, weshalb ich ihn hier übergehe. Die erste Blutuntersuchung ergibt:

Hämoglobin	19 %	Neutrophile	50 %		Zahlreiche Normoblasten und punktierte Erythrocyten. Keine Megaloblasten. Keine Myelocyten.
Erythrocyten	930 000	Eosinophile	10 %		
Leukocyten	3150	kl. Lymphocyten	31 %	35 %	
Färbeindex	1,02	gr. Lymphocyten	4 %		
		Übergangsformen	5 %		

Gegenüber dem Entlassungsbefund sind die Lymphocytenwerte gestiegen, die Neutrophilen gesunken. Die Eosinophilie besteht fort. Der Färbeindex ist etwas größer als eins. In den nächsten Wochen verschlimmert sich klinisch der Zustand der Frau. Der Färbeindex zeigt folgende Schwankungen: 0,6 bis 0,3 bis 0,8. Hier zeigt sich auch klinisch wieder die Erholung. Das Erbrechen hörte vollständig auf. Die anfangs vorhanden gewesenen Ödeme schwinden bei steigender Diurese und steigender Kochsalzausfuhr (ohne Verabreichung von Diureticis). Schmerzhaftigkeit der Tibia auf Druck bleibt bestehen. In der Retina kommt es zu keinen frischen Hämorrhagien mehr. Im weiteren Verlauf erreicht der Färbeindex die Werte von 1—1,9. Die Patientin hat sich nach etwa 9 Wochen dauerndem Aufenthalt in der Klinik erheblich erholt und wird bei gutem subjektivem Wohlbefinden zum zweitenmal entlassen. Während dieser ganzen Zeit wurden nie Megaloblasten und Myelocyten im Blut beobachtet, auch hämoglobinreiche große Erythrocyten fehlten fast völlig.

Diese zweite Erholung hielt nur ganz kurze Zeit an. Die Patientin wurde zum dritten Mal im Krankenhaus aufgenommen und kam dort, außerhalb der Klinik, am 13. November 1908 zum Exitus.

Der Fall ist ätiologisch dunkel. Der Verlauf ist außerordentlich typisch für echte Biermer-Ehrlich'sche Anämie. Wieder wie in Fall I ist das Blutbild arm an Jugendformen; auch die Zahlenwerte der Erythrocyten und Leukocyten sind fast durchweg

enorm niedrig. Trotz dieser sich im Blutbild geltend machenden Erschöpfung erholt sich die Frau dreimal, eine Remission hatte sie schon anamnestisch, vor Beobachtung in der Klinik. Nach Nägeli findet das Stadium der Erholung oder der Erschöpfung namentlich seinen Ausdruck in morphologischen leichten Änderungen des Blutbildes, welche hauptsächlich die Ausschwemmung von Normo- und Megaloblasten betreffen. In unserem Falle ließ sich kein Zusammenhang erkennen zwischen dem Verlauf und dem morphologischen Verhalten des Blutbildes. Ein solcher bestand hier in ausgesprochenem Maße nur zwischen der Kurve des Färbeindex und dem klinischen Verlauf. Und dennoch ist es hier wieder die auffallende Hämoglobinarmut des einzelnen roten Blutkörperchens, die vollständig aus dem Rahmen der Biermer-Ehrlichschen perniziösen Anämie fällt.

Sektionsbefund (Auszug).

Die Innenfläche der Dura weist zahlreiche, stecknadelkopfgroße Blutungen auf. Milz von blaßroter Farbe: 15 : 10 : 4,5. Struktur auf der Schnittfläche deutlich erkennbar. Magendarmkanal ohne Besonderheiten. Leber groß. Rippenbruch: Rotes Mark.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis. Dilatatio cordis. Pachy- et Leptomeningitis chron. fibrosa haemorrhagica. Myomata uteri.

Histologische Untersuchung.

Milz: Bei der Färbung mit May-Grünwald erkennt man auch, wieder nur auf die Pulpa beschränkt eine myeloide Umwandlung, die jedoch bei weitem nicht den hohen Grad erreicht wie in Fall I. Eosinophile Myelocyten bilden die Hauptmasse der Zellen, Normo- und Megaloblasten sind in mäßiger Zahl vorhanden. Alle diese myelogenen Elemente liegen mehr herdweise beieinander, während sie im ersten Fall diffus angeordnet, in ihrer Gesamtzahl das Milzgewebe bildeten. Hier fand man Gesichtsfelder mit 10—15 Myelocyten, keinen oder wenigen Normo- und Megaloblasten abwechselnd mit solchen, ohne irgendwelche myelogenen Elemente. Im Falle I war der Reichtum eines jeden Gesichtsfeldes außerordentlich groß.

Leber: Färbung mit May-Grünwald: Die myeloide Umwandlung erreicht hier nur mäßige Grade. In den regellos angeordneten Lücken zwischen den Leberzellen liegen in einem netzförmigen Bindegewebe spärliche Myelocyten und Normoblasten.

Das Ergebnis dieser anatomisch histologischen Untersuchung steht in diesem Falle nicht in so auffallendem Gegensatz zu dem Blutbilde wie in Fall I. Die myeloide Umwandlung war nur angedeutet in der Leber, in der Milz etwas ausgesprochener vorhanden. Aber dennoch steht auch hier der Organbefund nicht im Einklang mit dem Blutbilde, welches monatelang nie und dann

kaum nennenswerte Regeneration aufwies, obwohl Jugendformen unzweifelhaft gebildet wurden.

Die beiden hier beschriebenen Fälle zeichnen sich durch große Ähnlichkeit des Blutbildes aus. Es fehlt durchweg an Jugendformen der myelogenen Elemente. Die roten Blutkörperchen sind von normaler Größe, große hämoglobinreiche Erythrocyten sind nicht vorhanden, wohl aber ganz vereinzelte Megaloblasten. Die Zahl sämtlicher Blutzellen ist äußerst niedrig, der Färbeindex beide Male kleiner als eins, teilweise recht klein. Die Ätiologie ist beide Male dunkel, der Verlauf verschieden: subakut (Fall I) und chronisch (Fall II). Der Organbefund entspricht in beiden Fällen insofern dem Blutbilde nicht, als die Ausschwemmung der Zellen in den Kreislauf nicht oder doch in kaum nennenswertem Maße stattfand. (Siehe hier auch die Übersichtstabelle.)

Die nun folgenden 3 Fälle zeichnen sich durch ihren subakuten bis akuten Verlauf aus. Bezüglich ihres Blutbildes reihen sie sich an die ersten beiden an. Klinisch stehen hier im Vordergrund die heftigsten Erscheinungen von seiten des Magendarmtraktus. Das ganze Bild ist das einer akuten, sepsisähnlichen Erkrankung und gleicht in keinem Zug dem klinischen Bilde, das z. B. Fall II bot. Wir haben es in allen 3 Fällen mit schwersten kryptogenetischen, subakut bis akutest verlaufenden und letal endigenden Anämien zu tun.

Fall III.

Lo., Mann von 56 Jahren. Aufnahme in die Klinik am 19. Februar 1908. Exitus am 25. Februar 1908.

Anamnese: Der erste Beginn der Krankheit liegt 6 Monate zurück. Damals traten plötzlich heftigste Durchfälle auf, die 6 Wochen lang anhielten. Patient war seither arbeitsunfähig, matt, bekam immer wieder Durchfälle und Erbrechen und hatte dabei angeblich Fieber.

Status praesens (Auszug): Haut sehr trocken, von zitronengelber Farbe. Schleimhäute blaß. Konjunktiven ikterisch. Lidödem. Ödeme beider Unterschenkel. Kleine Netzhautblutungen. Systolisches Geräusch am Herzen. Milz nicht palpabel, perkutorisch mittelgroß. Leber überragt etwas den Rippenbogen. Rectum frei.

Verlauf: Dauernd mäßiges Fieber. Durchfall mit reichlichem Schleim und etwas Blut. Zunehmende Benommenheit. Exitus 6 Tage nach der Aufnahme.

Die Blutuntersuchung ergab:

Tag	Hämoglobin %	Erythrocyten	Leukocyten	Neutrophile %	Eosinophile %	Gr. Lymphocyten %	Kl. Lymphocyten %
21. II.	10	335 000	2500	58	1	7	34
25. II.				37,5	2	58	2,5

Bei beiden Zählungen wurden keine Normoblasten und Megaloblasten gefunden, ebenso fehlten Myeloblasten, Myelocyten, Makrocyten, Basophile und Polychrome vollständig. Färbeindex 1,5.

Das einzige, was in diesem zellenarmen und formenarmen Blutbilde auffällt, sind die Anzeichen des ausgedehntesten Zerfalles. Die Poikilocytose erreicht einen bei Biermer-Ehrlich'scher perniziöser Anämie ungewohnten Grad. Normale, runde Erythrocyten gehören zur Seltenheit. Geldrollenbildung fehlt. Die Zahl der Erythrocyten ist extrem niedrig. Der Färbeindex ist etwas größer als 1 zum Unterschied von den früher beschriebenen Zahlenverhältnissen. Ausschwemmung von Jugendformen fand nicht statt. Die Lymphocytenzahl ist bei der zweiten Zählung sehr hoch, was in solchem Maße bei der typischen perniziösen Anämie nicht der Fall ist. Es fällt die ante finem auftretende starke Verschiebung innerhalb der Lymphocyten zugunsten der großen (unreifen) Formen auf. Wieder keine Zeichen von Regeneration im Blut.

Der einmaligen Feststellung des Färbeindex möchte ich nicht zu viel Wert beimessen. Derselbe kann sehr wohl ein scheinbarer gewesen sein, da bei der hochgradigen Poikilocytose kaum normale Formen von Erythrocyten vorhanden waren, und die winzigen Krüppelformen und kleinsten fragmentartigen Körperchen kaum alle gezählt werden konnten.

Viel wichtiger erscheint, daß auch hier große rote Blutkörperchen und kernhaltige Zellen fehlten. Die Zahl der Erythrocyten ist hochgradig reduziert, die Leukopenie ausgesprochen. Darin gleicht das Blutbild demjenigen der beiden anderen Fälle. Und doch erscheint der eben beschriebene Fall klinisch in einem anderen Licht. Das Blutbild gibt sozusagen den groben Zusammenhang mit den beiden ersten Fällen. Viel feinere Einflüsse scheinen in der Art des Verlaufes, in der Reaktion des ganzen Körpers auf die Schädigung sich geltend zu machen. Es kann nicht gleichgültig sein, ob eine perniziöse Anämie chronisch, subakut oder akut verläuft, und es muß mindestens von dem Grad der Schädigung abhängen, wie der Gesamtorganismus reagiert. Bei einem vollständigen Darniederliegen aller Funktionen wäre es nur verständlich, wenn auch die hämatopoetischen Organe versagen und die von ihnen gebildeten Zellen insufficient sind. Die Toxinwirkung übt nur noch zerstörenden Einfluß aus, und es kommt immer mehr zur Paralyse auch der hämatopoetischen Organe. So bildet die aplastische perniziöse Anämie den Typus dieser extremen Toxinschädigung, ohne embryonales Blutbild und ohne

Regeneration. Nach Nägeli ist sie eine Form der echten perniziösen Anämie.

Schon bei den beiden letzten Fällen sahen wir, daß der histologisch-anatomische Befund die feinen Abweichungen im klinischen Bilde nicht erklärte: Beide Male war er typisch, trotzdem der eine Fall subakut, der andere chronisch verlief, trotzdem der Färbeindex kleiner als eins war und beide Male im Blute keine Zeichen von Regeneration zu finden waren. Auch in diesem dritten Falle, der durch subakuten Verlauf, auffallendes Vortreten der Magendarmstörungen ausgezeichnet ist, bei aplastischem Blutbilde, in welchem die Zerfallserscheinungen einen für typische Biermer-Ehrlich'sche Anämie sehr hohen Grad erreichen, ist der Organbefund der typische.

Anatomischer Befund (Auszug).

Milz nicht vergrößert, Trabekel und Follikel deutlich. Magendarmkanal: Schleimhaut sehr blaß, keine Blutungen. Leber nicht vergrößert. Sternum und Femur weisen rotes Mark auf. Im Blutpräparat keine abnormen Bestandteile.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis.

Histologische Untersuchung.

Andeutung von fettiger Degeneration in Herz und Nieren. Ausgedehnte Hämosiderose in Leber und Milz.

Knochenmarksabstrich (Jenner Färbung):
Eine Zählung von über 800 Zellen ergab folgende Werte:

Myeloblasten	34 %	Megaloblasten	7 %
Neutroph. Myelocyten	26 %	Polychrom. Erythrocyten	4 %
Normoblasten	16 %	Basoph. Myelocyten	3 %
Eosinoph. Myelocyten	8 %	Basoph. granul. Erythroc.	2 %

Knochenmark in der Hauptsache myeloblastisch.

Man sieht zahlreiche Erythrocyten, die scheinbar basophil punktiert sind. Bei satter Färbung erkennt man jedoch, daß die vermeintlichen Pünktchen Knotenpunkte eines letzten Restes von Chromatingerüst sind. Man entdeckt dann meistens noch eine deutliche Kernkontur; der Kern selbst erscheint nur als verwischter, bläulicher Schimmer. Nicht selten sieht man auch Normo- und Megaloblasten mit 2 ja 3 scharfen, dunklen Kernen. Die Myeloblasten hatten sehr wechselnde Größen, einen oft wolkigen, blassen, aber doch umschriebenen Kern, größeren oder kleineren Plasmahof von rosavioletter Farbe (Jenner). An manchen sah man eben feinste aufschießende Granula. Im Gegensatz zum Blutbild kommen hier auffallend viele Makrocyten zum Vorschein. Keine dieser Zellen fanden sich im Kreislauf. Es überwiegen die niedersten Stufen der Granulocyten, die Myeloblasten, was bei echter perniziöser Anämie auch von Nägeli beobachtet wurde.

Milzabstrich (Jenner):

Derselbe ähnelt dem Knochenmarksabstrich zum Verwechseln. Es finden sich

Myeloblasten	41 %	Polymorph. Eosinophile	5 %
Normoblasten	21 %	Megaloblasten	2 %
Polym. Neutrophile	14 %	basoph. granul. Erythrocyten	0
Neutr. Myelocyten	9 %	polychrome Erythrocyten	0
Eosinoph. Myelocyten	8 %	Basophile	0

Man sieht viele außerordentlich große Zellen, mit zahlreichen Vakuolen im Plasma und scharfem Kern, teilweise mit feinsten Granulis (Plasmazellen?). Auch die Milz ist demnach myeloblastisch umgewandelt.

Leberabstrich: Das Gewebe ist von ziemlich vielen großen und kleinen lymphocytenähnlichen Zellen durchsetzt. Myelocyten sind nur vereinzelt vorhanden, ebenso Normo- und Megaloblasten. Auch hier finden sich jene sehr großen, schon in der Milz gefundenen Zellen mit blau tingiertem, wolkigem Kern, der ein bis zwei deutliche Kernkörperchen aufweist. Der Plasmasaum ist sehr breit, hier und da sieht man feinste Granula (Plasmazellen oder sehr große Myeloblasten?).

Die Untersuchung der Milz- und Leberschnittpräparate brachte nichts Neues. Die myeloide Umwandlung in der Milz war deutlich ausgesprochen, wenn auch nicht in dem Maße vorhanden, wie in Fall I. In der Leber fand man nur spärliche Herde inter- und intralobulär angeordnet, die aus Lymphocyten und einzelnen Myelocyten bestanden. Normo- uud Megaloblasten waren nicht nachweisbar.

Zusammenfassung. (Siehe Übersichtstabelle auf p. 32.)

Auch in diesem Falle zeigt sich der typische Organbefund: Der Rückschlag in den embryonalen Typus der Erythropoese mit vikariierender Beteiligung der Milz, in geringem Grade auch der Leber. Was auch hier in keinem Einklang damit steht, ist das Blutbild. Die Ausschwemmung der genügend vorhandenen Zellen ist aus unbekannten Gründen nicht erfolgt. Nach dem, was der erste Fall lehrt, scheint die Ausschwemmung nicht abhängig zu sein von der Produktionsfähigkeit der Organe und der Masse der neugebildeten Zellen, denn in Fall I, bei der großartigsten myeloiden Umwandlung in Leber und Milz wurden ebensowenig Zellen ausgeführt wie in Fall II, in welchem eine beginnende Erschöpfung sich in dem geringeren Grad von Neubildung zu erkennen gibt. Wir müssen daraus schließen, daß die gröberen anatomischen Zustandsbilder keine Aufklärung über diese Dinge zu geben vermögen. Und doch muß dem Kliniker daran gelegen sein, die Einflüsse kennen zu lernen, welche offenbar die graduellen Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit der Organe bedingen. Das Blutbild gibt von alledem nichts wieder. Eine Relation zwischen Intensität der

Schädigung, am klinischen Verlauf gemessen, und Intensität der Organreaktion (histologische Veränderungen) könnte in Frage kommen, läßt sich jedoch bis jetzt noch nicht beurteilen.

Der folgende in der Klinik beobachtete Fall reiht sich durch das Blutbild allen vorherbeschriebenen an. Durch Verlauf und klinisches Bild schließt er sich besonders an den zuletzt besprochenen Fall III an.

Fall IV.

Li., Mann von 23 Jahren. Aufnahme in die Klinik am 23. Mai 1907. Exitus am 7. Juli 1907.

Anamnese: Erster Beginn der Krankheit 6 Wochen vor Aufnahme in die Klinik. Früher sei der Patient gesund gewesen. Die ersten Erscheinungen machen sich wieder von seiten des Magendarmkanals geltend und bestehen in fast unstillbarem Erbrechen, das etwa eine Woche lang anhält. Acht Tage später von neuem heftiges, andauerndes Erbrechen. Seit 4—5 Tagen Schmerzen im Leib und Atemnot. Gewichtsabnahme in den letzten 6 Wochen um 30 Pfund.

Status praesens: Es bestehen alle Zeichen schwerster Anämie. Im Augenhintergrund sieht man Blutungen radiär zur Papille. Knochen nicht druckempfindlich. Keine Drüsenschwellungen. Lunge ohne Besonderheit. Leber reicht bis 3 Querfinger unter den Rippenbogen. Milz nicht vergrößert, nicht palpabel. Per Rectum nihil.

Magenuntersuchung: Probefrühstück nach $^3/_4$ Stunden völlig unverdaut ausgehebert. Keine freie Salzsäure vorhanden, Defizit 38. Gesamtacidität 10. Keine Milchsäure, kein Lab und Pepsin; vereinzelte lange Bazillen; demnach vollkommene Achylia gastrica. Im Stuhl kein Blut, keine Parasiten oder Parasiteneier. Temperatur 38 ° bis 38,5 °.

Verlauf: Auf Anaciditätsdiät, Verabreichung von Salzsäure und Arsen per Injektion hebt sich das subjektive Befinden: Das Erbrechen hört auf. Gewichtszunahme in der zweiten Woche des klinischen Aufenthaltes. Mit absteigenden Arsendosen Verschlechterung des Zustandes, Ansteigen der Temperatur. In der vierten Woche mit steigenden Arsengaben wieder Besserung. Nach dem Essen bei subjektivem Wohlbefinden geringe Hämatemese, die sich einige Tage lang wiederholt. Temperatur steigt auf 39 °. Exitus 6 Wochen nach der Aufnahme.

Von allen bisher beschriebenen Fällen erreicht dieser letztere den höchsten Grad von Acuität. Das Bild ist dasjenige einer sepsisähnlichen Erkrankung. Im Vordergrund der Erscheinungen steht die Störung von seiten des Magendarmkanals, wie bei dem zuletzt beschriebenen Fall.

Entsprechend dem sehr akuten Verlauf äußern sich alle Krankheitserscheinungen hier viel stürmischer als in Fall III.

Blutuntersuchung:

Tag	Hämoglobin %	Erythrocyten	Leukocyten	Neutrophile %	Eosinophile	Lymphocyten %	Färbeindex
25. V.	50	1 030 000	2400	53	0	47	2,4
3. VI.	50	900 000	3300				2,7
8. VI.	45	800 000	2600	45	0	55	2,8

Megaloblasten, Myeloblasten und Myelocyten, ebenso gekörnte oder polychrome Erythrocyten waren nie vorhanden. Bei Durchmustern mehrerer Ausstriche wurden 2 Normoblasten gefunden. Poikilocytose hochgradig.

Blutpräparate vom 1. Juli zeigen keinerlei Normo- und Megaloblasten, auch keine Myelocyten.

Während der ganzen sechswöchigen Beobachtung fehlten im Blute alle Anzeichen von Regeneration. Das Blutbild ließ auf einen rapiden Zerfall der Erythrocyten schließen. Auch hier wieder die größte Armut an Zellen, die größte Eintönigkeit der Formen. Bei alledem ist der Färbeindex ein sehr hoher, ja er steigt sogar gegen das Ende auf 2,8.

Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu dem, was die vorhergehenden Fälle zeigten: Eine gewisse Parallele von Höhe des Index und Schwere des klinischen allgemeinen Befundes. Bei der fast rapiden Entwicklung und dem täglichen Zunehmen aller Krankheitserscheinungen konnte man besonders mit Rücksicht auf das Blutbild an eine aplastische Form der perniziösen Anämie denken. Diese scheint zu rascherem Verlauf zu führen. Die übrigen klinischen Erscheinungen, in erster Linie das Blutbild, sprachen hier nicht gegen diese Annahme. Ätiologisch blieb der Fall ungeklärt.

Anatomischer Befund (Auszug).

Zum Unterschied von allen bisherigen Fällen finden sich hier kleine Petechien unter dem Peri- und Endokard subpleural; in der Trachealschleimhaut streifige Blutungen. Milz nicht pathologisch verändert. Leber lehmfarben, acinöse Zeichnung etwas verwischt. Magen- und Dünndarmschleimhaut äußerst blaß. In der Gegend der linken Flexur des Colon auf Handbreite zahlreiche, mit dicken Fibrinbelagen versehene diphtherische Geschwüre. Das durchsägte Sternum und die Femurdiaphyse weisen rotes Mark auf. Im frischen und gefärbten Präparat sind zahlreiche Megalo- und Normoblasten. Keine Spur von Tuberkulose im Körper.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis.

Dieser Befund weist auf eine tiefergehende Schädigung des Darmtraktus hin (primärer oder sekundärer Art?), das Knochenmark scheint in vollster Funktion zu stehen.

Histologische Untersuchung.

Milzschnitte: Reichliche Hämosiderose. Färbung mit May-Grünwald: Die Follikel bestehen ausschließlich aus großen und kleinen Lymphocyten und erscheinen nicht eingeengt. In der Pulpa erkennt man eine deutliche myeloide Umwandlung mittleren Grades wie in Fall III. In erster Linie sieht man Myelocyten und zwar vorherrschend eosinophile. Zahlreiche Plasmazellen liegen in der Pulpa, Normo- und Megaloblasten finden sich seltener.

Leber: Zeigt keine myeloide Umwandlung. Die Struktur ist gut erhalten.

Das Knochenmark des Femur erscheint im Schnitt myeloblastisch bis myelocytisch umgewandelt. Megalo- und Normoblasten sind zahlreich, auch Lymphocyten finden sich. Die Myelocyten fallen durch ihre außerordentliche Größe auf. In der Mehrzahl handelt es sich um eosinophile Myelocyten. Die Kerne sind teils sehr groß, bläschenförmig, teils klein und kompakt.

Zusammenfassung. (Siehe Übersichtstabelle auf p. 32.)

Die anatomische Diagnose der Anaemia gravis hat sich histologisch bis ins einzelne bestätigt. Der klinisch ausgesprochene Verdacht auf aplastische Anämie konnte nicht bestätigt werden. Das Knochenmark erwies sich als vollkommen regenerationsfähig, auch die Milz hatte die vikariierende blutbildende Tätigkeit aufgenommen. Überall zeigt sich in den Organen der Rückschlag ins Embryonale. Auch der Färbeindex paßte hier in den Rahmen des klinischen Bildes der echten perniziösen Anämie. Vollständig atypisch gestaltete sich der klinische Verlauf. Das Blutbild läßt bei der Diagnose im Stich. Auffallend ist das hohe Fieber und der infektiöse Charakter, den das Krankheitsbild dadurch bekam. Man erinnert sich unwillkürlich an die Auffassung Hunter's und dessen Beschreibung der Addison-Anämie. Hunter betont den infektiösen Charakter derselben, den teilweise akuten Verlauf, das Vorherrschen der foudroyantesten Magendarmerscheinungen.

Eine Relation zwischen Intensität der Schädigung und Grad der histologisch nachweisbaren Organreaktion scheint hier vorhanden zu sein. Die Regeneration in den Organen erreicht noch geringere Grade als im vorhergehenden Fall. Dementsprechend waren hier die klinischen Erscheinung foudroyanter als in Fall III, das heißt, die Schädigung eine größere. Jedenfalls erweist sich für die klinische Beurteilung auch in diesem Falle das Blutbild als ungenügend, besonders wo es sich um die Differentialdiagnose zwischen aplastischer und perniziöser Anämie handelt.

Das Blutbild ist es wieder, welches den folgenden Fall mit den eben beschriebenen verbindet.

Fall V.

Sch., Junge von 16 Jahren, wurde in die Klinik aufgenommen am 22. September 1908. Exitus am 7. Oktober 1908.

Anamnese: Erst seit 14 Tagen ist der Knabe krank. Er hat heftige Kopfschmerzen, Schwindel und bekommt häufig Ohnmachtsanfälle. Seit einigen Tagen besteht hier und da Erbrechen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Sehr oft stellten sich nachts heftige Wadenkrämpfe ein. Husten und Auswurf nicht vorhanden. Einen Tag vor der Aufnahme seien an beiden Beinen Blutflecken aufgetreten.

Status praesens: Mäßig kräftiger Junge mit blasser Haut, blassen Schleimhäuten; an Ober- und Unterschenkel wenig kleine, oberflächliche Petechien sowie tiefer liegende Blutextravasate. Derselbe Befund am rechten Oberarm, geringer am linken. Augen: beiderseits Netzhautblutungen. Leichte Blutungen am Gaumensegel. Nirgends Drüsenschwellungen. Systolisches Geräusch über der Mitralis. Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger. Milz nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert.

Verlauf: Derselbe gestaltete sich rapid. Am Tage nach der Aufnahme würgt der Patient ohne Husten und Erbrechen einen Eßlöffel voll hellroten, nicht schaumigen Blutes aus. Im Stuhl kein Sanguis. Am folgenden Tage dehnen sich die Petechien über den ganzen Körper aus, besonders zahlreich sind sie am rechten Arm und Bein. Milz nicht vergrößert, immer noch keine Drüsenschwellungen vorhanden. Bei der Durchleuchtung erweisen sich auch die Hilusdrüsen als nicht vergrößert. Patient hat immer hohe Temperaturen. Bakteriologische Blutuntersuchung negativ. Die Temperatur steigt im Laufe der nächsten Tage auf 39,6 °. Das Zahnfleisch blutet nicht. Neue Suffusionen und Petechien am Körper. Beiderseits ausgedehnte Netzhauthämorrhagien. Milz reicht 2 Tage ante finem perkutorisch bis zum Rippenbogen. Blutgerinnungszeit $6^1/_2$ Minuten. Gegen das Ende bleibt die Temperatur hoch; die Neigung zu Blutungen wächst. Im Stuhl immer noch kein Blut. Milz wird nicht mehr größer. Zunehmende Benommenheit. Atmung wird sehr beschleunigt. Temperatursturz. Exitus am 7. Oktober 1908, 15 Tage nach der Aufnahme.

Zunächst ließen die Petechien an Werlhofsche Krankheit denken, aber die hochgradige Anämie nach erst vierzehntägigem Kranksein stimmte nicht dazu, ebensowenig die hohen Temperaturen. Eine kryptogenetische Sepsis war durch den negativen bakteriologischen Befund ausgeschlossen. Es wurden in der Literatur Fälle von akuter Pseudoleukämie und zwar aleukämische Lymphocytomatosen beschrieben, die unter dem Bilde eines Morbus Werlholfi verliefen (Mosse, cit. bei Nägeli, Lehrbuch); auch daran muß man sich bei dem obigen klinischen Bilde erinnern. Das Nächstliegende

blieb die Diagnose einer akutesten perniziösen Anämie. Von der Blutuntersuchung erwartete man hier differentialdiagnostisch das meiste. Sie ergab folgendes:

Tag	Hämoglobin %	Erythrocyten	Leukocyten	Neutrophile %	Lymphocyten %	Eosinophile	Normoblasten	Megaloblasten	Ind.
24. IX.	40	1530000	3200	16	84	0	0	0	1,3
28. IX.			3300	29	71	0	0	0	
3. X.	10	760000	3440						0,6

Keine Myeloblasten, keine Myelocyten, keine gekörnten oder polychromen Erythrocyten. Poikilocytose geringfügig. Die Leukopenie ist ausgesprochen, dabei besteht sehr hohe relative Lymphocytose (84—71 %). Zahlen, die auch bei der Biermer-Ehrlich'schen Anämie kaum erreicht werden.

Es fehlen dauernd alle Jugendformen, sowohl der Erythro- als der Granulocyten. Der Färbeindex ist einmal höher als eins, bei der dritten Zählung beträgt er 0,6. Die Eintönigkeit des Blutbildes ist hier dieselbe wie in allen vorhergehenden Fällen. Der Färbeindex bietet auch hier für die Beurteilung wenig Anhaltspunkte. Mit der Verschlimmerung ist er, wie in Fall II, kleiner geworden.

Was trotz der Armut und Einförmigkeit an dem Blutbilde bemerkenswert ist, sind die außerordentlichen relativen Lymphocytenwerte bei minimalen Zahlen für die Neutrophilen. Es muß demnach die Funktion des Knochenmarkes sehr geschädigt sein: Die Produktion von Erythro- und Granulocyten hat erheblich gelitten. Diese Oligocythämie kann bedingt sein durch Versagen der Funktion infolge zu großer Toxinschädigung, oder auch durch Verdrängen des funktionierenden Gewebes durch Wucherung eines anderen, fremdartigen Materials. Letztere Auffassung gewinnt noch mehr, wenn man die hohen relativen Lymphocytenwerte im Auge behält. Trotz der fehlenden Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung kann eine Lymphocytomatose des Knochenmarkes vorliegen: Ich erinnere an den Fall von Mosse (Nägeli, Lehrbuch p. 41).

Nicht ganz von der Hand zu weisen ist auch die Diagnose einer aplastischen perniziösen Anämie auf Grund des Erythrocytenbefundes, der Hämoglobinarmut und des akuten Verlaufes. Andererseits ist ein deutliches Zeichen der Toxinschädigung, die Poikilocytose nur sehr wenig ausgesprochen, viel geringer als bei allen vorhergehenden Fällen. Daraus kann viel eher auf eine gestörte Neubildung als auf vermehrten Zerfall und Wiederersatz geschlossen

werden, also wieder auf eine Markläsion durch Verdrängung. Der Aufschluß über diesen Fall konnte durch die anatomische Untersuchung gegeben werden.

Anatomische Untersuchung.

Sektionsbericht (Auszug): Drüsen nirgends vergrößert. Milz anämisch, Zeichnung deutlich, $11^1/_2 : 7 : 2^1/_2$. Leber ohne Besonderheiten. Das Knochenmark des Sternum ist von blasser, etwas rötlicher Farbe.

Anatomische Diagnose: Anaemia gravis. Ausgedehnte Petechien der Haut, Muskulatur, der serösen Häute, der Lungen, des Magens, des Darmes und der Nieren. Keine Spur von Lues oder Tuberkulose.

Histologische Untersuchung.

Leber: Struktur gut erhalten. Im interstitiellen Bindegewebe vereinzelte kleine Herde von Lymphocyten. Keine Hämosiderose. Färbung mit May-Grünwald läßt außer den Lymphocyten keine außergewöhnlichen Zellen erkennen. Keine myeloide Umwandlung.

Milz: Die Färbung von Paraffinschnitten mit May-Grünwald ergibt interessante Verhältnisse: Die Follikel setzen sich aus kleinen und großen Lymphocyten zusammen. In der Pulpa liegen eine Menge sehr großer Zellen mit zwei und drei Kernen, scheinbar in lebhafter Proliferation begriffen. Nach dem Kern lassen sich zwei Arten unterscheiden:

1. Riesengroße Zellen mit einem oder mehreren kleinen, kompakten, tiefblau tingierten Kernen, an welchen kaum eine Struktur erkennbar ist. Der Plasmahof erscheint breit, homogen, basophil, hell gefärbt.

2. Zellen von derselben Größe mit großem, ovalem oder rundem, bläschenförmigem Kern, teils auch mit zwei oder drei Kernen. Das Chromatingerüst ist sehr deutlich zu sehen, netzförmig angeordnet. Plasmahof schmal (siehe Abbildung auf Tafel XII).

Welchem System diese offenbar wenig hoch differenzierten Zellen angehören, konnte ich nicht eruieren. Auffallend ist ihr auf die Pulpa lokalisiertes Vorkommen. Im Blute waren sie nicht nachzuweisen. Auch in der Milz keine myeloide Umwandlung.

Knochenmarksschnittpräparate (May-Grünwald): Auffallende Armut an zelligen Elementen jeder Art. Unzusammenhängende, kleinere Häufchen von Lymphocyten bilden den Hauptbestandteil der Zellen. Einzelne Plasmazellen liegen zerstreut in den Lücken. Nur ganz vereinzelt findet man Normoblasten, wenige Megaloblasten und seltene Myelocyten. Schnitte, die durch ein makroskopisch rötlich aussehendes Fleckchen gelegt waren, zeigten etwas zahlreicher Erythrocyten, Normoblasten, in der Hauptsache jedoch wieder Lymphocyten. Alle die Zellen liegen vereinzelt oder in zerstreuten Herden. Ausgezeichnet war das Bild durch zahlreiche, meist einkernige, basophile Zellen von verschiedener Größe, mit stark lichtbrechender Körnelung.

Zusammenfassung. (Siehe Übersichtstabelle auf p. 32.)

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist ungewöhnlich. Es fehlt die Hämosiderosis in allen Organen. Myeloide Umwandlung

ist weder in der Leber, noch in der Milz vorhanden. Das Knochenmark ist aplastisch mit einer deutlich sichtbaren Tendenz zur Lymphomatose. Damit steht das Blutbild bis zu einem gewissen Grade in Übereinstimmung: Vielleicht läßt sich die hohe relative Lymphocytose aus dem Knochenmarksbefund erklären. Es müßte eine Ausschwemmung zum Teil dorther erfolgt sein. Die hochgradige Anämie jedoch konnte kaum aus einer Verdrängung des funktionstüchtigen Markes durch die Lymphocyten resultieren. Diese füllten bei weitem nicht alle Maschen der Zwischensubstanz aus. Trotz der Klarheit des anatomischen Befundes bleiben für uns Lücken in der Erkenntnis der pathologischen Funktion. Handelt es sich hier um eine akute aplastische perniziöse Anämie, wobei das Knochmark teilweise ersetzt wurde durch Lymphocyten? Eine derartige Beobachtung scheinen Meyer und Heineke ebenfalls gemacht zu haben, und es bleibt demnach zunächst zu untersuchen, ob bei aplastischer Anämie Lymphocyten im Knochenmark auftreten, und welche Folgen dies für den Blutbefund hat.

Eine andere Deutung des histologischen Bildes ist, daß wir es mit einer beginnenden medullären lymphatischen Leukämie zu tun haben im aleukämischen Vorstadium, wobei der rapide Verlauf ein Weiterumsichgreifen der anatomischen Veränderung verhinderte. Bei der Seltenheit solcher Fälle sind die Untersuchungen noch lange nicht abgeschlossen und die Auffassung nicht geklärt. Auch ein Übergang von aplastischer Anämie in lymphatische medulläre Leukämie ist dem anatomischen Bild nach nicht auszuschließen. So wertvoll in diesem Falle die anatomische Untersuchung ist, so ist sie allein doch nicht hinreichend zum vollen Verständnis aller Krankheitserscheinungen, schon aus dem Grunde, weil sie nur eine Phase zeigt, ein einziges Bild aus einer ganzen Entwicklungsreihe. Wir wissen nicht, was vorher war, ein aplastisches Mark oder was sich entwickelt hätte, eine medulläre lymphatische Leukämie oder Pseudoleukämie? Das klinische Bild mit seinem akuten Verlauf, die Ähnlichkeit mit einem Morbus Werlhofi könnte für beide Fälle zutreffen. Das Blutbild läßt differentialdiagnostisch ebenfalls im Stich, obwohl es diesmal durch seine Zahlenverhältnisse den tatsächlichen Zustand des Knochenmarkes ziemlich gut wiedergab. Morphologisch allein bietet es so wenig als in allen vorhergehenden Fällen.

Wenn wir hier schon weit ab von dem typischen Verlauf und Befund der Biermer-Ehrlich'schen perniziösen Anämie geführt wurden, so tut dies der folgende letzte Fall noch in höherem Maße.

Er könnte als eine weitere Entwicklung des eben beschriebenen aufgefaßt werden. Aus diesem Grund soll er hier mitgeteilt sein, trotzdem differentialdiagnostisch eine perniziöse Anämie kaum mehr in Betracht kommt.

Fall VI.

B., 18 Jahre alt. Aufnahme in die Klinik am 24. September 1907. Exitus 26. September 1907.

Anamnese: Seit $^1/_4$ Jahr erste Zeichen einer beginnenden Erkrankung bestehend in Unlust zur Arbeit, geringerer Leistungsfähigkeit. Erst seit 6 Wochen wurde der Zustand ausgesprochener. Der Patient litt an Schwindel, Kopfschmerz, Herzklopfen. Seit 4 Wochen kommt es zu häufigem Nasenbluten; nie war Erbrechen aufgetreten. Im Anschluß an eine Angina vor 3 Wochen trat rapide Verschlimmerung ein.

Status praesens: Sehr blasse Haut und Schleimhäute, leichte Benommenheit. Nur in beiden Achselhöhlen leicht vergrößerte Drüsen. Pulmones: Nichts auf Tuberkulose Verdächtiges. Systolisches Geräusch über allen Ostien. Knochen nicht druckempfindlich. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfingerbreite. Milzdämpfung sehr intensiv, 8.—12. Rippe. Milz nicht palpabel. Temperatur abends 40,7 °.

Verlauf: Die Somnolenz nimmt zu. Am 2. Tag tritt Nasenbluten auf, das weder durch Tamponade noch durch innere Mittel (Gelatineinfusion) gestillt werden kann, so daß der Patient an Verblutung zugrunde ging.

Aus einem Brief des vorher behandelnden Arztes geht hervor, daß der Patient erst 3 Wochen vor seinem Exitus wegen der Angina ärztliche Hilfe in Anspruch nahm.

Blutbefund:

Hämoglobin	30 %	Polym. Neutrophile	1 %!
Erythrocyten	1 010 000	Lymphocyten	99 %!
Leukocyten	5800	Keine nennenswerte Poikilocytose.	
Färbeindex	1,5		

Es sind demnach absolut vorhanden: Lymphocyten 5742, Neutrophile 58 } 5800.

Außer diesen Zellen waren weder Normo- noch Megaloblasten, noch irgend welche Vorstufen der Granulocyten zu finden. Auch Eosinophile und Basophile fehlten.

Klinisch wurde das Bild wie im letzten Falle beherrscht durch ausgesprochene Neigung zu Blutungen: Hier erlag der Patient einer solchen. Die gastrischen Störungen treten auch hier wie in Fall V ganz zurück, im Gegensatz zu allen vorhergehenden, namentlich den subakut verlaufenden Fällen. Wie vorhin handelt es sich um einen sehr jugendlichen Kranken. Der Verlauf ist akut und führt rasch zum tödlichen Ausgang. Wir erinnern uns an das Blutbild vom letzten Falle: Dort kamen bei Leukopenie Lymphocytenwerte bis 84 % vor. Hier ganz derselbe Befund im Extrem: 99 % Lympho-

cyten bei erhöhten absoluten Lymphocytenwerten. In beiden Fällen nirgends im Körper Lymphdrüsenschwellung, keine Milzvergrößerung. Ätiologie dunkel.

Hier war allerdings nur eine einmalige Blutuntersuchung möglich gewesen und zwar ante finem. Trotzdem aber ist der Befund ein so außergewöhnlicher, daß er beachtet werden muß. Der Färbeindex war hier 1,5 also hoch, trotzdem man kaum an eine Biermer-Ehrlich'sche Anämie denken kann. Klinisch verwertbar war er daher nicht. Das Blutbild hat nichts typisches an sich, nur die außergewöhnlichen Zahlenverhältnisse frappieren. Es muß auch hier wieder die Frage erhoben werden, wodurch diese außergewöhnliche Verschiebung bedingt ist. Wir erinnern uns an den Knochenmarksbefund im Falle V, mit seinen Lymphocytenherden (im Blute 84 % Lymphocyten). Es handelt sich hier schon um absolut hohe Lymphocytenzahlen (5742). In dem eben beschriebenen Falle kommen wir zu demselben Schluß wie dort: Da die Milz- und Lymphdrüsen keinerlei Veränderungen zeigen, müssen noch in einem dritten hämatopoetischen Organ Lymphocyten gebildet werden, das schon die Tendenz zur Ausschwemmung zeigt. Es kann sich nur um das Knochenmark handeln, und zwar erscheint uns die Anämie dann sekundär bedingt durch eine in diesem Falle ausgedehnte Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, wodurch es nicht mehr zur Bildung von Granulocyten und Erythroblasten kommen kann. Die Anämie ist also wohl eine sekundäre Verdrängungserscheinung, und es wird die Diagnose auf akute Lymphämie gestellt, trotz Fehlen von Milz- und Drüsenschwellung. Es sind in der Literatur wenige Fälle beschrieben, in welchen ähnliche Verhältnisse vorlagen (Senator). Auch von Pappenheim und Meyer und Heineke liegen Beobachtungen vor. Im Falle Senator's fanden sich im Blute „nur vereinzelte Neutrophile, alles andere sind Lymphocyten". Ebenso ist beobachtet worden, daß scheinbare aplastische Anämien in typische lymphatische Leukämie übergingen mit hohen Lymphocytenwerten und nachträglich sich ausbildender Milzschwellung. Immer fand man dann eine heterotope Entwicklung von lymphadenoidem Gewebe im Knochenmark. Bei der rapiden Entwicklung kam hier wohl die Krankheit nicht über das aleukämische Stadium hinaus.

Anatomischer Befund.

Sektionsprotokoll (Auszug): Unter dem Epikard zahlreiche frische, bis linsengroße Blutungen. Innere Lymphdrüsen so wenig ver-

größert wie die äußeren. Milz blaß, von normaler Größe. Follikel sehr deutlich, Trabekel sichtbar, Pulpa hellbraunrot. Im Magen etwa ein halber Liter braunschwarze Masse, Blut, ebenso fast im ganzen Dünndarm. In der Magenschleimhaut zahlreiche Petechien neueren und älteren Datums. Leber zeigt deutliche, acinöse Zeichnung. Das Knochenmark des Sternum und des Femur ist dunkelrot. Keine Spur von Tuberkulose im Körper.

Anatomische Diagnose: Myelogene lymphatische Leukämie mit Blutungen aus Nasen- und Magenschleimhaut. Hochgradige Anämie.

Histologische Untersuchung.

Milz: Die Follikel erscheinen vergrößert und scharf umgrenzt. Sie bestehen aus kleinen Rundzellen, die sich allmählich in der Pulpa verlieren. May-Grünwald-Färbung: Die Hauptzellenmasse sind kleine Lymphocyten, die auf die Follikel und deren Umgebung beschränkt sind, so zwar, daß sie auch die Pulpa durchsetzen, ohne jedoch das Bild der typischen lymphatischen Leukämiemilz zu geben. Neben dieser beginnenden lymphadenoiden Hyperplasie war keine Spur einer myeloiden Umwandlung zu sehen.

Die Leber zeigt weder fettige Degeneration noch Hämosiderosis. Man erkennt schon bei Hämalaun-van Gieson-Färbung spärliche Rundzellenansammlungen, die das periportale Gewebe begleiten, nirgends jedoch finden sich größere, zirkumskripte Knoten. Mit May-Grünwald läßt sich keine Spur von myeloider Umwandlung nachweisen.

Das Knochenmark ist der Sitz einer ausgedehnten diffusen lymphadenoiden Hyperplasie, die im pathologischen Institut mikroskopisch festgestellt worden war. Die klinische Diagnose hat sich in diesem Fall bis ins einzelne bestätigt.

Zusammenfassung. (Siehe Übersichtstabelle auf p. 32.)

In der Literatur sind nur wenige ähnliche Krankheitsbilder beschrieben, doch wurden von Senator, Pappenheim (Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung, Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 39) und Rubinstein (Über lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarks, Zeitschr. f. klin. Med. 1907 Nr. 61) Beobachtungen mitgeteilt; auch Nägeli erwähnt in seinem Lehrbuch seine diesbezüglichen Erfahrungen. Häufiger als die hier beobachtete Form tritt die subakute und chronische auf, die aus der Aleukämie oft zum typischen Bilde der lymphatischen Leukämie umschlägt. Meistens war vorher doch das Bild der Pseudoleukämie vorhanden gewesen (Fall II von Meyer und Heineke, Archiv f. klin. Med. Bd. 88 Heft 4—6). In unserem Falle war es nie zu Drüsenschwellungen gekommen, die Milz erreichte nie eine palpable Größe; einzig diagnostisch verwertbar war die enorm große relative Lymphocytose. Morphologisch gab das Blutbild wenig Anhaltspunkte, besonders fehlten die nach Nägeli wichtigen Riesenformen

von Lymphocyten. Auch das Bild eines Morbus Werlhofi, unter dem die Aleukämie häufig verläuft, war viel mehr in Fall V vorhanden, trotzdem ja auch in dem eben beschriebenen Falle die Blutungen eine wichtige Rolle spielten. Bemerkenswert ist die rapide Entwicklung einer hochgradigen Anämie, die für gewöhnlich erst nach häufigen Blutverlusten, wie sie der Leukämie eigen sind, sich ausbildet. Sie ist hier wohl als direkte Verdrängungserscheinung aufzufassen: Das regenerationsfähige Material im Knochenmark, aber auch in der Milz und Leber wird erdrückt von der lymphadenoiden Wucherung: Daher Versagen der normalen Knochenmarksreaktion und Versagen einer myeloiden Umwandlung. Trotz dieses Fehlens der erythropoetischen Reaktion fand sich doch ein hoher Färbeindex (1,5).

Darüber, ob Lymphocyten primär im Knochenmark vorkommen und dort wuchern können, sind die Meinungen nicht einig. Was hier beobachtet werden konnte, ist doch schon eine Beteiligung der Milz, wenn auch in geringem Grade.

Schluß-Zusammenfassung.

Die wiedergegebenen Fälle bieten für eine gemeinsame Betrachtung in mancher Hinsicht Interessantes. Die ersten 5 Fälle lassen sich in eine Gruppe zusammenschließen: Es sind alles schwere, tödlich verlaufende Anämien. Von besonderem Werte ist bei ihnen der Vergleich zwischen Blutbild und anatomischem Befund.

Das Blutbild ist durchweg höchst monoton, es zeigt in den ersten Fällen nur einzelne Megaloblasten und Normoblasten, in den drei letzten keinerlei Jugendformen. Das anatomische Bild weist deutliche graduelle Verschiedenheiten auf. Im ersten Fall bei subakutem Verlauf, findet sich eine enorme, myeloide Umwandlung in allen hämatopoetischen Organen; im zweiten, chronisch verlaufenden Falle myeloide Umwandlung mäßigen Grades; in Fall III und IV, beide akut verlaufend, kaum eine Andeutung davon in der Milz, keine myeloide Umwandlung in der Leber, in Fall V auch nicht im Knochenmark. Der anatomische Befund entspricht also in diesem letzten Falle dem Verhalten im Leben: Hier ist dem Blutbilde entsprechend eine aplastische Anämie vorhanden.

Wir müssen daraus schließen, daß das Blutbild selbst bei langer Beobachtung nur mangelhaften Aufschluß über den Zustand des Knochenmarkes gibt, noch weniger über denjenigen der übrigen hämatopoetischen Organe. Demgemäß waren wir klinisch z. B. in

Fall III und IV nicht sicher in der Lage, eine echte Biermer-Ehrlich'sche Anämie anzunehmen, sondern neigten zu der Diagnose einer aplastischen Anämie, wozu auch der Verlauf stimmen würde. Die Autopsie lehrte, daß doch eine echte Biermer-Ehrlich'sche Anämie vorlag.

Etwa den Färbeindex, der in diesen beiden Fällen hoch war als diagnostisches Hilfsmittel anzunehmen war sehr zweifelhaft, denn bei Fall II, in welchem die Verhältnisse einfacher lagen, ergab die oft wiederholte Blutuntersuchung, daß sichere perniziöse Anämie sehr wohl mit dauernd niedrig verlaufendem Färbeindex einhergehen kann; und andererseits zeigte Fall V, daß eine aplastische Anämie ohne irgendwelche Reaktionsvorgänge hinsichtlich der Erythropoese mit einem hohen Färbeindex verbunden sein kann.

Das negative Blutbild gestattet also keinen Schluß auf den Zustand des Markes. Es ist von Interesse, welche Einflüsse es wohl sind, die in einem Falle wie dem ersten, bei so enormer myeloider Umwandlung das Hineingelangen der neugebildeten Elemente in den Kreislauf verhindern. Da doch kaum anzunehmen ist, daß etwa die in das Blut gelangten Zellen sofort zerstört werden, so ist es wohl naheliegender, geradezu an eine Retention im Marke zu denken, beziehungsweise an ein Fehlen provokatorischer Einflüsse, welche die Auswanderung ins Blut bewerkstelligen. Jedenfalls scheinen dieselben unabhängig zu sein von der rein anatomisch sichtbaren Tatsache der Zellenproliferation in den Organen.

Bemerkenswert ist ferner die Beziehung zwischen den klinischen Erscheinungen und der Art der Reaktion in den blutbildenden Organen: Bei akutesten Symptomen gar keine Reaktion (Fall V); bei akuten und subakuten geringe myeloide Umwandlung auf Knochenmark und höchstens die Milz beschränkt (Fall III und IV); bei weniger foudroyanten Erscheinungen enorme Reaktion (Fall I); und schließlich bei chronisch einwirkender Schädigung Umwandlung mäßigen Grades (Fall II).

Maßgebend für die Reaktion ist wohl die Stärke der die Krankheit auslösenden Schädigung. Sie führt stets zu einem reichlichen Untergang der roten Körperchen. Bei relativ geringer Intensität wirkt sie gleichzeitig anregend auf die blutbildenden Organe; verändert auch qualitativ ihre Tätigkeit. Zahlreiche embryonale Elemente treten in das strömende Blut über. Bei stärkerer Einwirkung kommt es wohl anatomisch zu ähnlichen Vorgängen in den blutbildenden Organen, aber ihre Intensität ist viel geringer,

embryonale Elemente treten nur vereinzelt oder gar nicht in das Blut über. Bei den schwersten Graden der Einwirkung endlich werden auch die blutbildenden Teile so schwer geschädigt, daß reparatorische Vorgänge weder funktionell noch anatomisch nachweisbar sind. Es entsteht die aplastische Anämie.

Interessant sind die beiden letzten Fälle. Sie bieten klinisch das ausgesprochene Bild schwerer Anämie. Ihr Blutbefund erinnert durch die Eintönigkeit der Zellarten und durch die starke Verminderung der roten Blutkörperchen an das Blutbild der ersten vier Fälle. Aber klinisch treten Unterschiede hervor: Von gastrointestinalen Störungen ist hier trotz des akuten Verlaufes kaum die Rede. Im Vordergrund stehen die enormen Blutungen. Das Blutbild in Fall V läßt noch an eine Aplasie des Knochenmarkes denken, wenngleich hier 84 % Lymphocyten eine auffallende relative Lymphocytose bedeuten. Die Entscheidung, ob hier eine aplastische Anämie mit geringer, beginnender Lymphocytombildung im Knochenmark vorliegt, oder schon eine beginnende medulläre lymphatische Leukämie, wie sie Fall VI ausgesprochen zeigt, ist auch durch den anatomischen Befund nicht sicher zu fällen. Im Lichte des letzten Falles beurteilt, liegt der Gedanke an eine beginnende, medulläre lymphatische Leukämie im aleukämischen Stadium nicht fern. Die hochgradige Anämie in Fall V läßt sich allerdings nicht als Verdrängungserscheinung auffassen. Es fehlt an Beobachtungen über Lymphocytenbefund- und Bildung im Knochenmark bei aplastischer Anämie. Erst dadurch ließen sich derartige Zwischenzustände beurteilen.

Am Schlusse dieser Untersuchungen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor v. Romberg für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Durchsicht derselben, sowie Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. Schlayer für seine nachhaltige Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

	Klinischer Verlauf	Blutbild	Anatomisch-makroskopischer Befund			Histologischer Befund			Klinische Diagnose	Anatomische Diagnose	Färbeindex
			Knochenmark	Milz	Leber	Knochenmark	Milz	Leber			
Fall I	subakut bis akut.	Seltene Normoblasten und Megaloblasten	tiefrot	nicht vergrößert	kaum vergrößert	Myeloide Umwandlung	Hochgradigste myeloide Umwandlung	Hochgradigste myeloide Umwandlung	Subakute schwere Anämie	Anaemia gravis	0,3
Fall II	chronisch	Mäßige Ausschwemmung von Jugendformen	Rippenbruch rot	nicht vergrößert	wenig vergrößert	—	Myeloide Umwandlung	Mäßige myeloide Umwandlung	Typische Biermer-Ehrlich'sche Anämie	Anaemia gravis	0,64—1,4
Fall III	subakut	Aplastisches Blutbild	Femurmark tiefrot	nicht vergrößert	nicht vergrößert	Myeloide Umwandlung	Mäßige myeloide Umwandlung	Angedeutete myeloide Umwandlung	Subakute schwere Anämie (aplast.?)	Anaemia gravis	1,5
Fall IV	subakut bis akut.	Aplastisches Blutbild	Femurmark tiefrot	nicht vergrößert	kaum vergrößert	Myeloide Umwandlung	Geringe myeloide Umwandlung	Keine myeloide Umwandlung	Subakute schwere Anämie (aplast.?)	Anaemia gravis	2,4—2,8
Fall V	akutest	Atypischer Blutbefund, 84% Lymphocyten	Femurmark gelblich-rötlich	nicht vergrößert	nicht vergrößert	Aplastisch mit lymphocytärer Infiltration	Keine myeloide Umwandlung	Keine myeloide Umwandlung	¡Perniziöse aplastische Anämie	Anaemia gravis	0,6—1,3
Fall VI	akut	Lymphämisch	Femurmark rot	nicht vergrößert	wenig vergrößert	Lymphadenoide Metaplasie	Wucherung von Lymphocyten	Keine Lymphocytomatose	Akute Lymphämie im aleukämischen Vorstadium	Medulläre lymphatische Leukämie	1,5

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

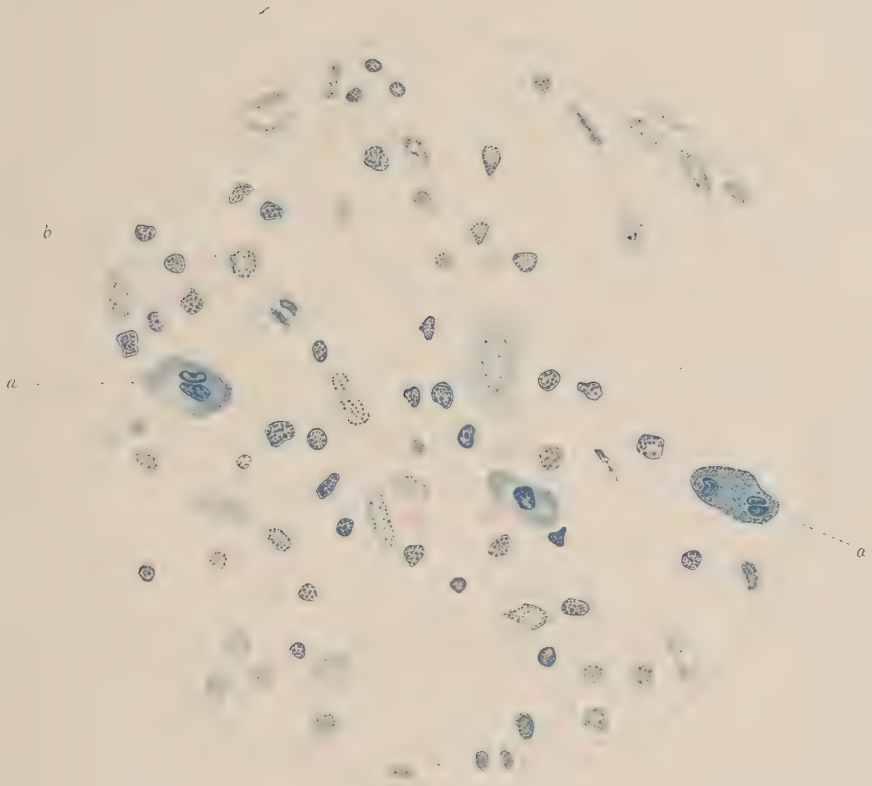
Fall V: Aplastische perniziöse Anämie. Milzschnitt. Färbung nach May-Grünwald.

a. Zellen von außerordentlicher Größe mit je zwei Kernen. Kern und Plasma stark basophil. Kerne lassen noch Struktur erkennen, ebenso das Plasma.

b. Zellen mit vollständig homogenem Plasma, homogenen Kernen, zufällig auf der Tafel nicht so groß wie die Mehrheit derselben im Schnitt war.

Literaturverzeichnis.

1. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie in Nothnagel's Handbuch 1900.
2. Nägeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten und der Blutdiagnostik.
3. Ders., Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschrift 1900 p. 287.
4. Bloch, Über die Bedeutung der Megaloblasten und Megalocyten. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1903 Nr. 16.
5. Kurpjuweit, Über letale Anämie im Greisenalter. Arch. f. klin. Med. Bd. 82.
6. Ders., Über die Veränderung der Milz bei perniziöser Anämie. Arch. f. klin. Med. Bd. 80.
7. Ewald, Berlin. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 23.
8. Reckzeh, Über perniziöse Anämien. Berlin. klin. Wochenschr. 1902 Nr. 29 ff.
9. Tallqvist, Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1907 Bd. 61.
10. Hamel, Über einen bemerkenswerten Fall von perniziöser Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1902 Nr. 16.
11. Morawitz, Über atypische schwere Anämien. Arch. f. klin. Med. Bd. 88.
12. Plehn, Perniziöse Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 23—24.
13. Kerschensteiner, Zur Leukämiefrage. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 21.
14. Strauß und Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901. Refer. Berlin. klin. Wochenschr. 1901 Nr. 40.
15. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes.
16. Hirschfeld, Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1902 p. 701.
17. Ders., Über schwere Anämien ohne Regeneration des Knochenmarks. Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 18.
18. Blumenthal, Über aplastische Anämie. Arch. f. klin. Med. Bd. 90.
19. Steinhaus et Stordeur, Sur l'anémie dite aplastique. Arch. de Médecine expérimentale 1909.
20. Marcel Labbé et Salomon, Les anémies pernicieuses. Revue de Médecine 1909.
21. Wolff, Über aplastische Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 2.
22. Meyer und Heineke, Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Arch. f. klin. Med. Bd. 88.
23. Butterfield, Über die ungranulierten Vorstufen der Myelocyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908 Bd. 92.
24. Luce, Über Leukanämie. Arch. f. klin. Med. Bd. 77.
25. Engel, Über histogenetische Beziehungen zwischen schweren Blutkrankheiten und bösartigen Geschwülsten. Zeitschr. f. klin. Med. 1908 Bd. 65, 3 und 4.
26. Senator, Über lymphadenoide und aplastische Veränderungen des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 54.
27. Askanazy, Ursprung der farblosen Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. 1904 p. 1945.
28. Rubinstein, Über die lymphadenoide Metaplasie des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1907 Nr. 61.
29. Pappenheim, Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 39.
30. Hunter, Severest Anemias, their infekt. Nature etc.



Laissle

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Lebenslauf.

Geboren am 20. August 1882 in Reutlingen als Tochter des Ingenieur und Fabrikanten Hugo Laißle besuchte ich das Gymnasium in Zürich. Auf Grund der schweizerischen eidgenössischen Maturität studierte ich in Zürich Medizin und legte innerhalb der ersten sechs Semester die naturwissenschaftliche und die anatomisch-physiologische Vorprüfung ab. In Genf, Tübingen und Zürich setzte ich meine Studien fort und bestand im Frühjahr 1908 in Zürich das schweizerische medizinische Staatsexamen, mit welchem die Approbation verknüpft ist. Nachdem ich in der Zwischenzeit in der Klinik des Herrn Professor v. Romberg beschäftigt war, legte ich im Frühjahr 1909 das deutsche medizinische Staatsexamen in Tübingen ab.

Druck von Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.